

Joanna Hauser<sup>1, 2</sup>, Anna Leszczyńska-Rodziewicz<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Pracownia Genetyki, Katedra Psychiatrii Akademii Medycznej w Poznaniu<sup>2</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych, Katedra Psychiatrii Akademii Medycznej w Poznaniu

# Farmakogenetyka leków przeciwpsychotycznych

## Pharmacogenetics of antipsychotic drugs

### Abstract

Pharmacogenetic studies concentrate on the interactions between the genetic factors and the patient's individual response to therapy. This paper reviews the pharmacogenetic studies of antipsychotic drugs and the associations of single genes polymorphism and its influence on the pharmacotherapy. The studies revealed the interactions between the polymorphisms in the dopaminergic (DRD2, DRD3) and serotonergic systems (5HT2A, 5HT2C), CYP2D6 and the clinical drug action profiles. Very few papers exist on the multiple gene associations studies. Four genotypes (5HT2A, 5HT2C, 5HTT, H2) enable the physician to predict the clozapine therapy outcomes in 76% of cases. The predictive significance of genes associated with dopaminergic and serotonergic systems was revealed in olanzapine therapy. It has to be emphasised that multiple non-genetic factors contribute to the outcome of pharmacotherapy.

**key words:** pharmacogenetics, antipsychotic drugs

### Wstęp

Celem badań farmakogenetycznych jest określenie genetycznych czynników prognostycznych dotyczących klinicznego efektu działania leków i prawdopodobieństwa występowania objawów ubocznych. Farmakogenetyka łączy więc różnice w reakcji na lek (fenotyp) z różnicami w strukturze genu (genotyp). Najczęściej stosowaną metodą badań farmakogenetycznych jest badanie asocjacyjne tak zwanych genów kandydujących. Pierwszym etapem tych badań jest analiza mechanizmu farmakologicznego działania leków, a więc wskazanie, które geny (geny kandydujące) mogą być teoretycznie związane z odpowiedzią na leczenie (np. geny kodujące białka receptorów dopaminergicznych, które są miejscem działania neuroleptyków).

Ponadto w wypadku zastosowania metod biologii molekularnej określa się polimorficzne formy wybranego

genu kandydującego. W DNA człowieka występują sekwencje wykazujące zmienność wśród poszczególnych osób badanej populacji. Sekwencje te nazywa się polimorficznymi. Wyróżnia się polimorfizmy miejsca (czyli różne mutacje punktowe — polimorfizm miejsc restrykcyjnych) oraz polimorfizmy długości (zmienność liczby powtórzeń tandemowych). Do najwcześniej zastosowanych należą: markery RFLP (*restriction fragment length polymorphism*), a także markery mikrosatelitarne (polimorfizm ten polega na zróżnicowaniu liczby kopii sekwencji o długości do kilkudziesięciu nukleotydów [VNTR, *variable number of tandem repeats*]) i markery minisatelitarne (polimorfizm polega na zmienności liczby kopii powtórzenia motywu 1–6 nukleotydów [STR, *short tandem repeats*]). W ostatnich latach okazało się, że w DNA człowieka często występują miejsca, które różnią się u poszczególnych osób pojedynczym nukleotydem — jest to polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Gęstość występowania SNP szacuje się na 1 na 100–300 par zasad, co daje łącznie 30 mln SNP w całym ludzkim genomie.

W bazach danych są katalogowane zmiany sekwencji DNA, czyli polimorfizmy: SNP, kilkunukleotydowe insercje, delecje oraz sekwencje mikrosatelitarne.

Adres do korespondencji: dr. hab. n. med. Joanna Hauser  
Pracownia Genetyki, Katedra Psychiatrii Akademii Medycznej  
w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60–587 Poznań  
tel.: (061) 849 13 58, e-mail: [jhauser@amp.edu.pl](mailto:jhauser@amp.edu.pl)

W badaniach farmakogenetycznych szczególne znaczenie mają polimorfizmy funkcjonalne, to znaczy występujące w DNA kodującym (kodującym białko). Polimorfizmy funkcjonalne są to warianty zmieniające strukturę lub ekspresję białka (VAPSE, *variants affecting protein structure or expression*). Różnice między parami alleli VAPSE bada się *in vitro*, porównując ekspresję białka [1].

#### **Zmiany sekwencji DNA (polimorfizmy) w obrębie genu kandydującego, analizowane w grupie osób przyjmujących określony lek**

Kolejnym etapem badań farmakogenetycznych jest badanie asocjacyjne, czyli porównanie częstości występowania określonych form polimorficznych genu (allelu lub genotypu) w grupie pacjentów, u których stosowanie leku wiązało się z poprawą stanu psychicznego, i u osób, u których lek był nieskuteczny. To, czy dany allel ma związek z efektem terapii, stwierdza się przez wykazanie, że występuje on znacznie częściej u osób, u których podawanie leku wiązało się z uzyskaniem korzystnego efektu terapeutycznego, niż u osób, u których lek był nieskuteczny.

Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych stanowi teoretyczną podstawę badań farmakogenetycznych. Z tego względu analizuje się geny kodujące receptory układu dopaminergicznego i serotonergicznego, a także geny receptorów adrenergicznych, histaminergicznych oraz enzymy układu CYP jako odpowiedzialne za metabolizm leków.

W badaniach asocjacyjnych genów kandydujących sprawdza się hipotezę, zakładając na przykład, że osobnicza różnica dotycząca genu CYP1A2 (polimorfizm genu) prowadzi różnej aktywności enzymu (który jest związany z metabolizmem kłozapiny), co w konsekwencji jest przyczyną różnego stężenia kłozapiny w surowicy krwi, a tym samym zróżnicowanej skuteczności terapeutycznej kłozapiny.

#### **Opis metody**

W niniejszym artykule zostaną omówione badania asocjacyjne dotyczące genów związanych z farmakodynamicznym i farmakokinetycznym mechanizmem działania leków przeciwpsychotycznych. Autorki niniejszej pracy opierały się głównie na publikacjach z czasopism dostępnych w bazie PubMed.

#### **Badanie genów kandydujących związanych z farmakodynamicznym mechanizmem działania leków przeciwpsychotycznych**

Badania farmakologiczne potwierdzają, że leki przeciwpsychotyczne wpływają na układ dopaminergiczny i serotonergiczny. W badaniach tych analizuje się

zatem geny kodujące białka receptorów dopaminergicznych i serotonergicznych [2].

#### **Wyniki**

##### **Receptor dopaminergiczny typu 2 (DRD2)**

Gen receptora dopaminowego D2 jest zlokalizowany na chromosomie 11q22–23 [3]. W obrębie tego genu określono wiele wariantów polimorficznych, jednak tylko w przypadku kilku z nich opisano związek z efektem leczenia neuroleptykami chorych na schizofrenię. Najwięcej badań dotyczy polimorfizmu Taq1. Polimorfizm ten polega na wystąpieniu miejsca restrykcyjnego dla enzymu Taq1, skutkując powstaniem alleli A1/A2. Shafer i wsp. [4] opisali korelację polimorfizmu Taq1 z efektem leczenia haloperidolem, genotyp A2/A2 wiązał się z gorszym efektem leczenia tym neuroleptykiem chorych na schizofrenię. Mata i wsp. [5] potwierdzili związek między genotypem A2/A2, a gorszym efektem terapeutycznym w przypadku leczenia risperidonem.

Opisano też związek tego polimorfizmu genu DRD2 z występowaniem objawów niepożądanych podczas stosowania neuroleptyków. Suzuki i wsp. stwierdzili asocjację między polimorfizmem Taq 1 a predyspozycją do wystąpienia złośliwego zespołu poneuroleptycznego, najgroźniejszego powikłania związanego z leczeniem neuroleptykami [6]. Badania, które przeprowadzili Mihara i wsp., wskazują także, że hiperprolaktynemia wywołana neuroleptykami wiąże się z polimorfizmem Taq 1A genu receptora DRD2 [7].

Drugim często badanym polimorfizmem genu receptora dopaminowego D2 jest polimorfizm inercyjno-delecyjny w pozycji 141 w rejonie promotora genu. Badania przeprowadzone przez Arinami i wsp. [8] wskazują na wpływ tego polimorfizmu na ekspresję genu. Nie stwierdzono asocjacji między polimorfizmem ins/del genu DRD2 a wynikiem leczenia kłozapiną oraz innymi atypowymi neuroleptykami [9–11]. Opisano natomiast związek między wczesną odpowiedzią na leczenie kłozapiną [12] i haloperidolem [13] a polimorfizmem genu DRD2.

Długotrwałe leczenie neuroleptyczne może wywoływać u około 20–30% pacjentów objawy niepożądane w postaci późnych dyskinez. Przyjmuje się, że polimorficzne formy genu receptora DRD2 wpływają na występowanie późnych dyskinez, jednak dotychczasowe badania farmakogenetyczne przyniosły negatywne rezultaty [14–16].

W badaniach farmakogenetycznych dotyczących leczenia kłozapiną opisano związek interakcji genu DRD2 oraz genu dysmutazy nadtlenowej manganowej z wynikiem leczenia tym neuroleptykiem [14].

**Receptor dopaminergiczny typu 3 (DRD3)**

Gen receptora DRD3 znajduje się na chromosomie 3q13.3 [17]. W genie stwierdzono kilka polimorfizmów, ale najczęściej bada się polimorfizm Ser9Gly, zlokalizowany w 9. pozycji aminokwasowej N-terminalnej zewnątrzkomórkowej części receptora [17]. Ta mutacja przyczynia się do powstania miejsca dla enzymu restrykcyjnego *Bal*1. Polimorfizm ten ma znaczenie funkcjonalne, ponieważ zamiana seryny na glicynę w obrębie struktury receptora powoduje zmianę siły wiązania dopaminy. Białko receptora zawierające glicynę charakteryzuje się większym powinowactwem do dopaminy [18]. Wyniki badań dotyczących związku między tym polimorfizmem a wynikiem leczenia neuroleptykami są sprzeczne. W kilku pracach wykazano, że genotyp Ser/Ser występował istotnie częściej u chorych na schizofrenię, u których stosowanie klozapiny wiązało się z poprawą stanu psychicznego [19, 20]. Natomiast w innych badaniach opisano związek pomiędzy allelem Gly a pozytywnym efektem leczenia klozapiną [21, 22]. Malhotra nie wykazał asocjacji tego polimorfizmu z wynikami leczenia klozapiną [23]. W dotychczasowych badaniach farmakogenetycznych dotyczących leczenia olanzapiną wykazano związek genotypu Gly/Gly z pozytywnym efektem terapii tym neuroleptykiem u chorych na schizofrenię [24]. W badaniach asocjacyjnych, w których uwzględniono dwa polimorfizmy genu DRD3, stwierdzono, że pozytywny efekt leczenia olanzapiną wiąże się z występowaniem u chorego genotypu: Gly/Gly (polimorfizm Ser9Gly) oraz allelu 205 G (polimorfizm 205 A/G) [24, 25]. Polimorfizm genu kodującego receptor DRD3 jest związany z objawami niepożądanymi występującymi u niektórych pacjentów podczas stosowania neuroleptyków, takimi jak dystonie i późne dyskinezy. W wielośrodkowych badaniach obejmujących 780 pacjentów wykazano znaczącą korelację między występowaniem późnych dyskinez a polimorfizmem Ser/Gly w egzonie 1 genu receptora DRD3. Genotyp Gly/Gly oraz allel Gly wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia późnych dyskinez [26–32]. Wyników tych nie potwierdzili jednak inni badacze [33–35]. Przypuszcza się, że allel Ser wykazuje wpływ protekcyjny, zabezpieczający przed wystąpieniem późnych dyskinez [30, 31, 35]. Eichhammer i wsp. stwierdzili również, że genotyp Gly/Gly występuje częściej u pacjentów, u których stwierdzono objawy akatyzji [36]. Ostatnio Basile i wsp. wskazali, że ryzyko występowania u chorych późnych dyskinez może się wiązać z interakcją dwóch genów: genu receptora D3 oraz genu CYP1A2 [37]. Ponadto stwierdzili, że późne dyskinezy o znacznym nasileniu występowały u tych pacjentów, którzy

mieli genotyp Gly/Gly (gen DRD3) i C/C (gen CYP1A2) [37, 38]. Badania przeprowadzone przez Zhanga i wsp. wskazują też, że interakcja genu DRD3 (polimorfizm Ser9Gly) i genu nadtlenkowej dysmutazy manganowej (polimorfizm Ala9Val) może się wiązać z predyspozycją do występowania późnych dyskinez. Stwierdzono, że ryzyko późnych dyskinez jest większe u osób charakteryzujących się genotypem: allel Ser (DRD3) oraz allel Val (MnSOD) [39].

**Receptor dopaminowy typu 4 (DRD4)**

Gen receptora DRD4 znajduje się na chromosomie 11p15.5 i zawiera znaczącą liczbę polimorfizmów [40]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach asocjacyjnych wskazano, że polimorfizm 16 powtórzeń aminokwasowych (16 aa) w egzonie 3. nie jest związany z efektem leczenia klozapiną [41–44] i risperidonem [45]. Nie stwierdzono także asocjacji pomiędzy efektem leczenia klozapiną i risperidonem a polimorfizmem 48 par zasad powtórzeń genu DRD4 [41, 42, 46, 47].

**Receptor serotoninowy typu 2A (5HT2A)**

Gen kodujący receptor 5HT2A jest zlokalizowany na chromosomie 13. (13q14–21 [48]). Dzięki niemej substytucji T/C w kodonie 102 można wyróżnić allel 1 (T) oraz allel 2 (C) [49]. Polimorfizm ten nie prowadzi do zmiany aminokwasu, ale jest sprzężony z substytucją G/A w pozycji –1438 promotora genu, która mogłaby mieć znaczenie funkcjonalne [50]. Polimorficzne warianty genu 5HT2A mogą się więc wiązać z efektem leczenia neuroleptykami.

Arranz i wsp. w swoich badaniach stwierdzili asocjację między wariantami polimorfizmu 102 T/C genu receptora a długotrwałym efektem leczenia klozapiną [51, 52]. Układ homozygotyczny 102 C/C obserwowano znacząco częściej u osób, u których nie stwierdzono efektu terapeutycznego podczas stosowania klozapiny, niż u osób, u których wynik leczenia był pozytywny. Ponadto, w badaniu wielośrodkowym potwierdzono znacząco częstsze występowanie allelu 102C u pacjentów, u których stosowanie klozapiny było nieskuteczne [53]. Jednak inni autorzy nie potwierdzili tej asocjacji [54–56].

Lane i wsp. w swoich badaniach stwierdzili, że występowanie genotypu 102 C/C może być czynnikiem predyktoryjnym dobrej odpowiedzi na leczenie risperidonem, zwłaszcza w zakresie objawów negatywnych schizofrenii [57]. Wyników tych nie potwierdzili jednak inni badacze [56, 58–60].

Postuluje się także rolę polimorfizmu 102T/C w występowaniu późnych dyskinez w przebiegu leczenia

neuroleptykami [61, 62], jednak doniesień tych nie potwierdzono w badaniu wielośrodkowym [63]. W badaniach farmakogenetycznych polimorfizmu 1438 G/A w rejonie promotora genu 5HTR2A wykazano asocjację tego polimorfizmu z wynikiem leczenia kłozapiną i klasycznymi neuroleptykami chorych na schizofrenię [51, 64]. Rzadko występujący polimorfizm His 452 Tyr wpływa na funkcjonalność receptora, jednak badania dotyczące wpływu tego polimorfizmu na efekt leczenia kłozapiną są niejednoznaczne [52, 55, 56, 59].

#### **Receptor serotoninowy typu 2C (5HTR2C)**

Gen kodujący receptor 5HT2C znajduje się w chromosomie X (Xq24) [65]. W genie kodującym ten receptor opisano polimorfizm identyfikowany za pomocą techniki RFLP — zmiana w sekwencji wywołana substytucją Cys/Ser w pozycji 23. białka [66]. Wyniki badań asocjacyjnych wskazują, że polimorfizm Cys23Ser może się wiązać z efektem leczenia kłozapiną [67] i występowaniem późnych dyskinez [68], natomiast obecność allelu serynowego zwiększa ryzyko wystąpienia późnych dyskinez.

Inni badacze nie potwierdzili asocjacji pomiędzy tym polimorfizmem a efektem terapii kłozapiną [58, 65, 66, 69].

Postuluje się także rolę receptora 5HT2C w występowaniu otyłości wywołanej przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, szczególnie kłozapiny i olanzapiny. Reynolds i wsp. stwierdzili związek między występowaniem polimorfizmu 759T/C w rejonie promotora genu a otyłością podczas terapii atypowymi neuroleptykami [70]. Autorzy stwierdzili asocjację allelu C z występowaniem otyłości u mężczyzn chorych na schizofrenię; tej korelacji nie stwierdzano u kobiet. Jednak Basile i wsp. nie potwierdzili wyników tych badań [71]. Polimorfizm ten prawdopodobnie wpływa na ekspresję genu [72]. Przyjmuje się, że może być odpowiedzialny za około 32% nadwagi wywołanej stosowaniem kłozapiny.

#### **Transporter serotoniny (5HTT)**

Gen kodujący transporter serotoniny zlokalizowano w chromosomie 17. (17q11.1–17q12) [73]. Opisało kilka typów polimorfizmu tego genu. Jednym z nich jest polimorfizm VNTR (zmiennej liczby tandemowych powtórzeń) w intronie 2. Allele zawierają 9–12 powtórzeń — Stin2.9, Stin2.10, Stin2.11, Stin2.12 [74]. Kaiser i wsp. nie wykazali asocjacji między polimorfizmem Stin a odpowiedzią na leczenie przeciwpsychotyczne [75].

#### **Receptory serotoninowe 5HT1A, 5HT3A, 5HT5A, 5HT6, muskarynowe, histaminowe, adrenergiczne**

Birkett i wsp. [76] nie opisali istotnych statystycznie asocjacji między polimorfizmem genów receptora 5HTR1A i 5HTR3A a efektem leczenia kłozapiną. Natomiast w przypadku cichego polimorfizmu 5HTR5A–12A/T wykazano trend w kierunku występowania asocjacji. W badaniu Yu i wsp. [77] stwierdzono związek cichego polimorfizmu 5HTR6–267T/C z efektem terapii kłozapiną. Wyników tych nie potwierdzono jednak w kolejnych badaniach [78].

W kilku badaniach farmakogenetycznych dotyczących receptorów muskarynowych, histaminowych i adrenergicznych nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmami genów tych receptorów a wynikami terapii lekami przeciwpsychotycznymi [79, 80].

#### **Mózgowy czynnik wzrostu neuronów (BDNF)**

Mózgowy czynnik wzrostu neuronów (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych [81] i serotonergicznych [82]. Gen BDNF zlokalizowano w rejonie chromosomowym 11p13 [83]. W genie tym polimorfizm Val66Met (substytucja guaniny adeniną w pozycji 196 sekwencji kodującej) na poziomie białka prowadzi do substytucji aminokwasu waliny 66 metioniną [84]. W badaniach farmakogenetycznych polimorfizmu Val-Met wykazano trend w kierunku asocjacji między tym polimorfizmem a efektem leczenia kłozapiną [85].

#### **Badania genów kandydujących związanych z farmakokinetycznym mechanizmem działania leków przeciwpsychotycznych**

W reakcji biotransformacji leków istotne znaczenie przypisuje się enzymom cytochromu P450 (CYP). Mutacje genów CYP mogą się przyczyniać do powstania enzymów charakteryzujących się brakiem aktywności, zmniejszoną lub zwiększoną aktywnością enzymu. Różnice w metabolizmie i eliminacji leków mogą powodować zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych u osób, które charakteryzują się wolnym metabolizmem leków, natomiast w przypadku ultraszybkiego metabolizmu leku może wystąpić słaba reakcja na lek.

W badaniach farmakogenetycznych leków przeciwpsychotycznych najwięcej uwagi poświęcono enzymowi CYP2D6. Opisało kilkadziesiąt wariantów polimorficznych tego genu, takich jak mutacja punktowa, delecja pojedynczych par zasad albo delecja całego genu powodująca zmniejszenie lub całkowitą utratę jego aktywności [86]. Mimo że enzym CYP2D6 uczest-

niczy w metabolizmie leków przeciwpsychotycznych, na przykład haloperidolu, olanzapiny, chloropromazy, nie wykazano wyraźnego związku między polimorfizmami genu CYP2D6 a efektem terapii lekami przeciwpsychotycznymi u chorych na schizofrenię [87]. Opisano natomiast częstsze występowanie zmutowanych form tego genu u pacjentów z późnymi dyskinezami i parkinsonizmem podczas leczenia neuroleptykami [88, 89]. W pojedynczych badaniach farmakogenetycznych stwierdzono, że objawy niepożądane, takie jak hipotensja ortostatyczna i zwiększona sedacja, są częstsze u pacjentów charakteryzujących się tak zwanym wolnym metabolizmem CYP2D6 [90, 91]. Opisano również znaczenie genu enzymu CYP1A2 w terapii lekami przeciwpsychotycznymi. Wskazano, że polimorficzne warianty genu enzymu CYP1A2, głównego enzymu metabolizującego klozapinę i olanzapinę [92, 93], wpływają na wolniejszy metabolizm leków, co wiąże się z występowaniem objawów pozapiramidowych podczas leczenia za pomocą neuroleptyków [37]. Stwierdzono, że polimorfizm genu enzymu CYP1A2 może mieć związek z podatnością do wystąpienia późnych dyskinez. U pacjentów, którzy charakteryzowali się homozygotycznością allelu C polimorfizmu genu enzymu CYP1A2, znacznie częściej obserwowano bardziej nasilone objawy późnych dyskinez, oceniane według skali AIMS, niż u osób o genotypie homozygotycznym AA [37]. Wyników tych nie potwierdzono jednak w późniejszych badaniach [94].

## Dyskusja

### *Interakcje pomiędzy genami oraz genami i czynnikami środowiskowymi*

Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych jest złożony, zależny od interakcji różnych systemów neuroprzekazników ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczas w niewielu pracach dotyczących badań asocjacyjnych uwzględniono jednak interakcję między kilkoma genami. Arranz i wsp. wskazują, że uwzględnienie genotypów czterech genów (5HT2A, 5HT2C, 5HTT, H2) pozwala poprawnie przewidzieć odpowiedź kliniczną dotyczącą leczenia klozapiną w ponad 76% przypadków [95]. Grupa badaczy z Londynu wskazuje także na znaczenie predykcyjne polimorficznych wariantów genów związanych z układem serotonergicznym i dopaminergicznym w wypadku leczenia olanzapiną (genetyczna predykcja efektu terapii była zgodna z kliniczną oceną stanu psychicznego u 76% pacjentów) [96]. Ponadto we wstępnych badaniach wykazano, że analiza genów układu serotonergicznego — 5HT2A, 5HT2C i 5HTT — pozwala w 80% określić odpowiedź na leczenie risperidonem [96].

Należy podkreślić, że efekt farmakoterapii zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, płeć, przynależność do grupy etnicznej, dieta, współwystępowanie chorób somatycznych i inne. Przykładem analizy interakcji czynników genetycznych i środowiskowych jest badanie Malhotry i wsp. [97]. Dzięki zastosowaniu modelu badania uwzględniającego wiek pacjenta, płeć, pochodzenie etniczne, palenie tytoniu oraz polimorfizmy genów DRD3 i CYP1A2 określono ryzyko wystąpienia późnych dyskinez z dokładnością do 50% [97]. Badanie to wskazuje, jak istotne w badaniach farmakogenetycznych jest uwzględnienie nie tylko polimorfizmu genów, ale także innych czynników niegenetycznych związanych z efektem terapii.

### *Problemy metodologiczne*

Wyniki badań farmakogenetycznych dotyczących leczenia neuroleptykami są niejednoznaczne, co wiąże się z czynnikami metodologicznymi, takimi jak: definicja odpowiedzi na leczenie, czas trwania terapii, liczebność badanej grupy oraz przynależność do grupy etnicznej. Przyjmowanie przez autorów różnych kryteriów, na przykład odpowiedzi na leczenie, powoduje, że porównanie wyników badań jest bardzo trudne. Drugim istotnym problemem metodologicznym w badaniach farmakogenetycznych jest analiza statystyczna danych, czego przykładem może być praca Drazena [98] dotycząca farmakoterapii astmy. W pracy tej wykazano, że jeden genotyp ma 100-procentową wartość predykcyjną i wiąże się z brakiem skuteczności terapeutycznej określonego leku. Jednak genotyp ten („predykcyjny”) występuje rzadko, u 6–9% pacjentów, zatem tylko u mniej niż 10% chorych brak odpowiedzi na leczenie można wiązać ze wskazanym „genotypem predykcyjnym”. Z tego względu badanie wskazanego genotypu uniemożliwia identyfikację większości chorych, u których lek był nieskuteczny. Fenotyp kliniczny wiąże się z heterogennością genetyczną. W związku z tym należy przeprowadzić analizę wielu SNPs, ponieważ każdy z nich wyjaśnia tylko 2–7% wariancji [99]. W analizie asocjacyjnej obejmującej jednocześnie kilkanaście genów konieczne jest zastosowanie odpowiednich metod statystycznych (np. poprawka Bonferroni), aby uniknąć wyników fałszywie pozytywnych.

Zdaniem autorek niniejszego artykułu, lekarze zajmujący się farmakogenetyką powinni bardzo rzetelnie informować pacjentów o celu, a także sposobie prowadzenia badań, o tym, czy na przykład DNA będzie analizowane w różnych laboratoriach na świecie, przez ile lat, czy firmy farmaceutyczne poszukujące nowych leków będą mogły korzystać z uzyskanych informacji

genetycznych. Należy także zapewnić pełną anonimowość danych osobowych (bazy danych z wynikami DNA są przysyłane pocztą e-mailową — choć zabezpieczoną wieloma hasłami, ale jednak drogą potencjalnie niebezpieczną).

### Wnioski

W przedstawionym przeglądzie piśmiennictwa badania farmakogenetyczne leków przeciwpsychotycznych najczęściej dotyczyły analiz asocjacyjnych pojedynczych polimorfizmów genów związanych z farmakologicznym mechanizmem ich działania.

Wyniki tych badań wskazują na zależność między polimorfizmami genów układu dopaminergicznego (DRD2, DRD3), serotonergicznego (5HT2A, 5HT2C), CYP2D6 a efektem klinicznym działania leków neuroleptycznych i występowaniem objawów ubocznych. Mimo że ten model badań nie uwzględnia złożonego mechanizmu działania leków (udziału czynników środowiskowych i interakcji wielu genów), stanowi inspirację do przeprowadzenia dalszych badań farmakogenetycznych. W ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp technologiczny w dziedzinie genetyki molekularnej, prowadzone są badania sekwencjonowania całego genomu, badania ekspresji tysięcy genów oraz badania proteomiczne. Badania kliniczne, wielośrodkowe obejmują bardzo liczne grupy pacjentów. Pojawiają się zatem

nowe perspektywy badań farmakogenetycznych oraz przewiduje się, że wyniki tych badań w przyszłości będą miały zastosowanie w praktyce lekarskiej. Ponadto zostaną opracowane szablony, czyli „wzorce SNP”, na podstawie których będzie można przewidywać efekt farmakoterapii. W medycynie bezpieczne stosowanie leku, zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych jest niezwykle istotne, dlatego przewiduje się, że zastosowanie praktyczne wyników badań genetycznych (wzorce SNP — zwłaszcza związane z przewidywaniem ryzyka objawów niepożądanych) będzie niezwykle cenne. Pewne wątpliwości dotyczą możliwości stosowania testów genetycznych w celu przewidywania działania terapeutycznego leków. Zagrożenia mogą być w tym wypadku bardzo poważne, na przykład wynik badania genetycznego może sugerować, że nie ma (wg osobniczego wzoru SNPs) dostępnego na rynku „skutecznego” leku dla pacjenta. Przykład ten wskazuje, jak bardzo w interpretacji wyników testów predykcyjnych niezbędna będzie rzetelna wiedza lekarza. Kolejnym niebezpieczeństwem byłby dostęp firm zajmujących się ubezpieczeniami zdrowotnymi do informacji genetycznej, wydaje się jednak, że tego typu zagrożenie jest nieprawdopodobne.

Trudno określić, kiedy wzorce SNP będą dostępne w praktyce lekarskiej. Niektórzy uważają, że już za pięć lat, inni, że aż za dziesięć.

### Streszczenie

*W badaniach farmakogenetycznych analizuje się związek pomiędzy czynnikami genetycznymi a indywidualną odpowiedzią chorego na terapię określonym lekiem. W przedstawionym przeglądzie piśmiennictwa badania farmakogenetyczne leków przeciwpsychotycznych najczęściej dotyczyły analiz asocjacyjnych pojedynczych polimorfizmów genów związanych z farmakologicznym mechanizmem ich działania. Wyniki tych badań wskazują na zależność między polimorfizmami genów układu dopaminergicznego (DRD2, DRD3), serotonergicznego (5HT2A, 5HT2C), CYP2D6 a efektem klinicznym działania leków neuroleptycznych i występowaniem objawów niepożądanych.*

*W niewielu pracach dotyczących badań asocjacyjnych analizowano interakcję między kilkoma genami.*

*Uwzględnienie genotypów czterech genów (5HT2A, 5HT2C, 5HTT, H2) pozwala poprawnie przewidzieć odpowiedź kliniczną dotyczącą leczenia klozapiną w ponad 76% przypadków. Ponadto wykazano znaczenie predykcyjne polimorficznych wariantów genów związanych z układem serotonergicznym i dopaminergicznym w wypadku leczenia olanzapiną.*

*Należy podkreślić, że efekt farmakoterapii zależy od wielu czynników niegenetycznych, takich jak na przykład: wiek, płeć, przynależność do grupy etnicznej, dieta, współwystępowanie chorób somatycznych itp.*

**słowa kluczowe:** farmakogenetyka, leki przeciwpsychotyczne

## PIŚMIENNICTWO

- Hauser J., Czarny-Ratajczak M. Badania genetyczne w psychiatrii. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciorka J. (red.). *Psychiatria*, tom I. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2002; 96–116.
- Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciorka J. (red.). *Psychiatria*, tom III. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2003; 1–56.
- Grandy D.K., Litt M., Allen L. i wsp. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22–q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am. J. Hum. Genet.* 1989; 45: 778–785.
- Schafer M., Rujescu D., Giegling I. i wsp. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 802–804.
- Mata I., Arranz M.J., Lai T. i wsp. The serotonergic system influences individual's response to risperidone. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 728.
- Suzuki A., Kondo T., Otani K. i wsp. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D(2) receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 1714–1716.
- Mihara K., Kondo T., Suzuki A. i wsp. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149: 246–250.
- Arinami T., Gao M., Hamaguchi H., Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 577–582.
- Arranz M.J., Li T., Munro J. i wsp. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 481–484.
- Malhotra A.K. Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. *Pharmacogenomics J.* 2001; 1: 109–114.
- Ohara K., Nagai M., Tani K., Nakamura Y., Ino A., Ohara K. Functional polymorphism of –141C Ins/Del in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1998; 81: 117–123.
- Malhotra A.K., Goldman D. Benefits and pitfalls encountered in psychiatric genetic association studies. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 544–550.
- Schafer M., Rujescu D., Giegling I. i wsp. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D (2) receptor gene. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 802–804.
- Chen C.H., Wei F.C., Koong F.J., Hsiao K.J. Association of TaqI A polymorphism of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 827–829.
- Hori H., Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Nakamura J. Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105: 774–778.
- Inada T., Arinami T., Yagi G. Association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in Japanese subjects: replication and evaluation for antipsychotic-related features. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1999; 2: 181–186.
- Lannfelt L., Sokoloff P., Martres M.P. i wsp. Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatric Genet.* 1992; 2: 249–256.
- Lundstrom K., Turpin M.P. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 225: 1068–1072.
- Mant R., Williams J., Asherson P., Parfitt E., McGuffin P., Owen M.J. Relationship between homozygosity at the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 1994; 54: 21–26.
- Jonsson E., Lannfelt L., Sokoloff P., Schwartz J.C., Sedvall G. Lack of association between schizophrenia and alleles in the dopamine D3 receptor gene. *Acta Psychiatr. Scand.* 1993; 87: 345–349.
- Shaikh S., Collier D.A., Sham P.C. i wsp. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* 1996; 97: 714–719.
- Scharfetter J., Chaudhry H.R., Hornik K. i wsp. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999; 10: 17–20.
- Malhotra A.K., Goldman D., Buchanan R.W. i wsp. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 72–75.
- Staddon S., Arranz M.J., Mancama D., Mata I., Kerwin R.W. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 18–23.
- Ishiguro H., Okuyama Y., Toru M., Arinami T. Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2000; 5: 433–438.
- Basile V.S., Masellis M., Badri F. i wsp. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 17–27.
- Lerer B., Segman R.H., Fangerau H. i wsp. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 105–119.
- Liao D.L., Yeh Y.C., Chen H.M., Hong C.J., Tsai S.J. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2001; 44: 95–98.
- Lovlie R., Daly A.K., Blennerhassett R., Ferrier N., Steen V.M. Homozygosity for the Gly-9 variant of the dopamine D3 receptor and risk for tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000; 3: 61–65.
- Segman R., Neeman T., Heresco-Levy U. i wsp. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 247–253.
- Steen V.M., Lovlie R., MacEwan T., McCreadie R.G. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry* 1997; 2: 139–145.
- Woo S.I., Kim J.W., Rha E. i wsp. Association of the Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in Korean schizophrenics. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 56: 469–474.
- Garcia-Barcelo M.M., Lam L.C., Ungvari G.S., Lam V.K., Tang W.K. Dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *J. Neural. Transm.* 2001; 108: 671–677.
- Inada T., Dobashi I., Sugita T. i wsp. Search for a susceptibility locus for tardive dyskinesia. *Hum. Psychopharmacol.* 1997; 12: 35–39.
- Rietschel M., Krauss H., Muller D.J. i wsp. Dopamine D3 receptor variant and tardive dyskinesia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 250: 31–35.
- Eichhammer P., Albus M., Borrmann-Hassenbach M. i wsp. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 187–191.
- Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. i wsp. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2000; 5: 410–417.
- Basile V.S., Masellis M., Potkin S.G., Kennedy J.L. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11: 2517–2530.
- Zhang Z.J., Zhang X.B., Hou G., Yao H., Reynolds G.P. Interaction between polymorphisms of the dopamine D3 receptor and manganese superoxide dismutase genes in susceptibility to tardive dyskinesia. *Psychiatr. Genet.* 2003; 13: 187–1892.
- Kamakura S., Iwaki A., Matsumoto M., Fukumaki Y. Cloning and characterization of the 5'-flanking region of the human

- dopamine D4 receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 235: 321–326.
41. Kohn Y., Ebstein R.P., Heresco-Levy U. i wsp. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997; 7: 39–43.
  42. Rao P.A., Pickar D., Gejman P.V., Ram A., Gershon E.S., Gelernter J. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 912–917.
  43. Rietschel M., Naber D., Oberlander H. i wsp. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 491–496.
  44. Shaikh S., Collier D., Kerwin R.W. i wsp. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* 1993; 341: 116.
  45. Zalsman G., Frisch A., Lev-Ran S. i wsp. DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: a pilot pharmacogenetic study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: 183–185.
  46. Hwu H.G., Hong C.J., Lee Y.L., Lee P.C., Lee S.F. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 483–487.
  47. Kaiser R., Konneker M., Henneken M. i wsp. Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2000; 5: 418–424.
  48. Chen K., Yang W., Grimsby J., Shih J.C. The human 5HT2 receptor is encoded by a multiple intron-exon gene. *Mol. Brain Res.* 1992; 14: 20–26.
  49. Masellis M., Paterson A.D., Badri F. i wsp. Genetic variation of 5HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995; 346: 1108.
  50. Arranz M.J., Collier D.A., Munro J. i wsp. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci. Lett.* 1996; 217: 177–178.
  51. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J. i wsp. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 61–66.
  52. Arranz M., Collier D., Sodhi M. i wsp. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995; 346: 281–282.
  53. Arranz M.J., Munro J., Sham P. i wsp. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.* 1998; 32: 93–99.
  54. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N., Breier A., Buchanan R., Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 1092–1094.
  55. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y. i wsp. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 123–1232.
  56. Nothen M.M., Rietschel M., Erdmann J. i wsp. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995; 346: 908–909.
  57. Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C., Chen M.L., Hsieh M.H., Chang W.H. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1593–1595.
  58. Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W. i wsp. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport* 1999; 10: 57–60.
  59. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. i wsp. Clozapine response and the 5HT2C Cys23Ser polymorphism. *Neuroreport* 1996; 7: 2100–2102.
  60. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y. i wsp. Lack of association between the T to C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia patients. *Schizophrenia Res.* 1998; 47: 49–58.
  61. Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B. i wsp. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2001; 6: 225–229.
  62. Tan E.C., Chong S.A., Mahendran R., Dong F., Tan C.H. Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 144–147.
  63. Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. Lack of association between serotonin-2A receptor gene (HTR2A) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2001; 6: 230–234.
  64. Joobor R., Benkelfat C., Brisebois K. i wsp. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatry Neurosci.* 1999; 24: 141–146.
  65. Xie E., Zhu L., Zhao L., Chang L.S. The human serotonin 5-HT2C receptor: complete cDNA, genomic structure, and alternatively spliced variant. *Genomics* 1996; 35: 551–561.
  66. Lappalainen J., Zhang L., Dean M. i wsp. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics* 1995; 27: 274–279.
  67. Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D. i wsp. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene. *Neuroreport* 1995; 7: 169–172.
  68. Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B. i wsp. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152: 408–413.
  69. Rietschel M., Naber D., Fimmers R., Moller H.J., Propping P., Nothen M.M. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. *Neuroreport* 1997; 8: 1999–2003.
  70. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086–2087.
  71. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R.S., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 (supl. 23): 45–66.
  72. Yuan X., Yamada K., Ishiyama-Shigemoto S., Koyama W., Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 373–376.
  73. Ramamoorthy S., Bauman A.L., Moore K.R. i wsp. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1993; 90: 2542–2546.
  74. Kunugi H., Hattori M., Kato T. i wsp. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol. Psychiatry* 1997; 2: 457–462.
  75. Kaiser R., Tremblay P.B., Schmider J. i wsp. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoid and residual subtypes of schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2001; 6: 179–185.
  76. Birkett J.T., Arranz M.J., Munro J., Osbourn S., Kerwin R.W., Collier D.A. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 2000; 11: 2017–2020.
  77. Yu Y.W., Tsai S.J., Lin C.H., Hsu C.P., Yang K.H., Hong C.J. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* 1999; 10: 1231–1233.
  78. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y. i wsp. Lack of association between the T→C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001; 47: 49–58.
  79. Bolonna A.A., Arranz M.J. i wsp. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci. Lett.* 2000; 280: 65–68.
  80. Mancama D., Arranz M.J., Munro J. i wsp. Investigation of promoter variants of the histamine 1 and 2 receptors in schizophrenia and clozapine response. *Neurosci. Lett.* 2002; 333: 207–211.
  81. Altar C.A., Boyan C.B., Jackson C., Hershenson S., Miller J., Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 11347–11351.
  82. White L.A., Eaton M.J., Castro M.C., Klose K.J., Shaw G., Whittemore R.S. Distinct regulatory pathways and control neurofila-



- ment expression and neurotransmitter synthesis in immortalized serotonergic neurons. *J. Neurosci.* 1994; 14: 6744–6753.
83. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R., Furth M.E. Human and rat brain derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 gene structure and chromosomal localization. *Genomics* 1991; 10: 588–568.
84. Cargill M., Altshuler D., Ireland J. i wsp. Characterization of single nucleotide polymorphism in coding regions of human genes. *Nat. Genet.* 1999; 22 (3): 231–238.
85. Hong C.J., Yu Y.W., Lin C.H., Tsai S.J. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci. Lett.* 2003; 349: 206–208.
86. Prandota J. Enzymy metabolizujące leki. W: Podstawy farmakogenetyki i farmakogenomiki w praktyce klinicznej. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2003; 56–79
87. Otani K., Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther. Drug Monit.* 2000; 22: 118–121.
88. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E. i wsp. Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998; 32: 101–106.
89. Scordo M.G., Spina E., Romeo P. i wsp. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 679–683.
90. Spina E., Martinez C., Caputi A.P. i wsp. Debrisoquine oxidation phenotype during neuroleptic monotherapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 41: 467–470.
91. Vandel P., Haffen E., Vandel S. i wsp. Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55: 659–665.
92. Ring B.J., Binkley S.N., Vandenbranden M., Wrighton S.A. In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 41: 181–186.
93. Jerling M., Merle Y., Mentre F., Mallet A. Population pharmacokinetics of clozapine evaluated with the nonparametric maximum likelihood method. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44: 447–453.
94. Schulze T.G., Schumacher J., Muller D.J. i wsp. Lack of association between a functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105: 498–501.
95. Arranz M.J., Munro J., Birkett J. i wsp. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615–1616.
96. Arranz M.J., Kerwin R.W. Advances in the pharmacogenetic prediction of antipsychotic response. *Toxicology* 2003; 192: 33–35.
97. Malhotra A.K., Murphy G.M. Jr, Kennedy J.L. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 780–796.
98. Drazen J.M., Yandava C.N., Dube L. i wsp. Pharmacogenetic association between AOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat. Genet.* 1999; 22: 168–170.
99. Risch N. Genetic linkage and complex diseases, with special reference to psychiatric disorders. *Genet. Epidemiol.* 1990; 7: 3–16.